

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	末梢における免疫細胞の生存制御機構の解明に向けたB細胞の非線形的刺激応答の解析
Title(English)	
著者(和文)	安田翔也
Author(English)	Shoya Yasuda
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11032号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山村 雅幸,秋山 泰,小長谷 明彦,青西 亨,瀧ノ上 正浩
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11032号, Conferred date:2019/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	安田翔也	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	山村雅幸	教授	瀧ノ上正浩	准教授
	審査員	小長谷明彦	教授		
		秋山泰	教授		
青西亨		准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

B 細胞は多様な抗原受容体を発現し、様々な外来抗原を認識する能力を持つ反面、自己の抗原にも反応する危険性を内包している。B 細胞が自己の抗原に反応しないための仕組みを免疫寛容と呼ぶ。これまでに、骨髄における中枢免疫寛容として、自己抗原に反応する未熟 B 細胞がアポトーシスによって除去されることが判明している。しかし、脾臓やリンパ節にある自己反応性 B 細胞の活性化を抑制する末梢免疫寛容機構については、未だ不明な点が多い。本論文は「末梢における免疫細胞の生存制御機構の解明に向けた B 細胞の非線形的刺激応答の解析」と題し、和文 5 章からなる。

第 1 章「序論」は、研究の背景、課題、解明の困難さ、アプローチ、目的からなる。研究の背景として、B 細胞の末梢免疫寛容の仕組みが明らかになっていないと指摘している。課題では、末梢免疫寛容の解明の鍵となる B 細胞の非線形的刺激応答、および B 細胞抗原受容体の抗体タイプの違いについて説明している。解明の困難さでは、これらの課題が分子生物学的な実験手法だけでは解明が難しいことを述べている。アプローチでは、数理モデル化とシミュレーションを用いた方策が有効であることを主張している。最後に、末梢免疫寛容の仕組みの解明に向けて、数理モデル化とシミュレーションによって、今後の生物実験計画に対する示唆を得ることを目的とすると結論づけている。

第 2 章「IgM がもたらす非線形的刺激応答の解析」は、数理モデルの構築、実験およびパラメータ群の決定、モデルのロバスト性、非線形項の妥当性と解析、非線形的刺激応答に影響するもの、まとめからなる。数理モデルの構築では、IgM 下流のシグナル伝達経路を考慮した数理モデルを構築し、ここに IgM の架橋・凝集を考慮した非線形項を加えている。実験およびパラメータ群の決定では、実験によってモデル中の一部パラメータを決定し、残りの未知パラメータ群の最適化を行っている。モデルのロバスト性では、実験データに摂動を加えた際にもモデルが適用可能であると述べている。非線形項の妥当性と解析では、非線形項の適用法が妥当であることを確認している。非線形的刺激応答に影響するものとして、抗原に結合した IgM の数ではなく密度が重要であると主張している。まとめとして、B 細胞には抗原に結合した IgM の密度によって生死を制御する仕組みがあると結論づけている。

第 3 章「IgM と IgD の共発現がもたらす非線形的刺激応答の解析」は、数理モデルの構築、実験およびパラメータ群の決定、モデルのロバスト性のほか、いくつかの解析とまとめからなる。数理モデルの構築では、IgM のみの場合のモデルを拡張し、IgM と IgD が共発現する場合のモデルを構築している。実験およびパラメータ群の決定では、実験によってモデル中の一部パラメータを決定し、残りの未知パラメータ群の最適化を行っている。モデルのロバスト性では、実験データに摂動を加えた際にもモデルが適用可能であると述べている。IgM のみの場合に比べて IgM+IgD 共発現の場合は、①生存シグナルが減衰し、②細胞を活性化するための抗原濃度(閾値)が 30 倍も上昇することを示している。また、IgM トニックシグナルと IgM 結合型シグナルの比率は 1:6 であることや、IgM トニックシグナルと IgD トニックシグナルの比率が 9:1 であることが示唆されると主張している。まとめとして、B 細胞は成熟とともに IgM のみから IgM+IgD 共発現に移行することで、体細胞に比べて短い寿命での新陳代謝を行い、抗原に対する誤動作を防ぐ仕組みがあると結論づけている。

第 4 章「議論」は、結果のまとめ、総合討論、新たな実験の示唆からなる。結果のまとめでは、第 2 章と第 3 章の結果をまとめている。総合討論では、実験の改善点についての議論、B 細胞が自己と他者を認識する仕組みの議論を行っている。また、数理モデルが B-1 細胞や辺縁帯 B 細胞の様態とも合

致することや、リンパ腫の新規治療法の発見に寄与できることを述べている。新たな実験の提案として、①抗原濃度に応じた結合型 BCR 密度と生存の関係を調べること、②BCR 発現量による分化誘導の違いを調べること、③IgM と IgD の発現比率による細胞寿命の違いを調べることを提案している。

第5章「結論と展望」では、「末梢免疫寛容の仕組みの解明に向けて、数理モデル化とシミュレーションを用いたアプローチによって、今後の生物実験計画に対する示唆を得る」という目的が達成され、新たな実験提案に結びついたと述べている。また今後は、提案に基づいた実験を行うことで、B 細胞の末梢免疫寛容の解明が進み、自己免疫疾患の新規治療法の開発に繋がることが期待されると述べている。

以上を要するに、本論文は分子生物学的な実験手法では解明困難だった抹消免疫寛容の仕組みに対して、数理モデル化とシミュレーションを用いたアプローチによって今後の生物実験計画に対する示唆を与えたものであり、理学上貢献するところが大きい。よって博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。